

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 79102377.3

51 Int. Cl.³: **C 07 D 265/30**
// A01N43/84

22 Anmeldetag: 11.07.79

30 Priorität: 14.07.78 DE 2830999

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
23.01.80 Patentblatt 80/2

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

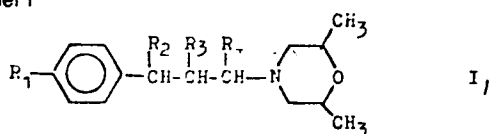
71 Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

72 Erfinder: **Goetz, Norbert, Dr. Chem.**
Schoefferstrasse 25
D-6520 Worms(DE)

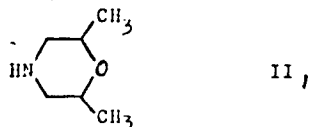
72 Erfinder: **Hupfer, Leopold, Dr. Chem.**
Waltershöhe 3
D-6701 Friedelsheim(DE)

54 Verfahren zur Herstellung von stereoisomeren N-Aralkyl-2,6-dimethylmorpholin.

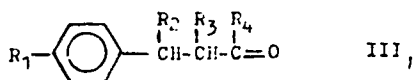
57 Stereoisomere N-Aralkyl-2,6-dimethylmorpholine der Formel I



in der R₁ ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen Rest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom oder einen aliphatischen Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder definierte Mischungen dieser Verbindungen, werden durch Umsetzung von stereoisomeren 2,6-Dimethyl-morpholin der Formel II



mit Verbindungen der Formel III



in der R₁, R₂, R₃ und R₄ die oben angegebenen Bedeutungen haben, in einfacher Weise erhalten, wenn man die Umsetzung in Gegenwart von Wasserstoff und einem Hydrierkatalysator durchführt, der Palladium im Gemisch mit Silber auf einem inerten Träger enthält. Die Umsetzung führt man vorteilhaft bei Temperaturen zwischen 100 und 190°C und Drucken zwischen 5 und 300 bar durch.

Unter den angegebenen Bedingungen finden hiebei keine Isomerisierungen statt, so daß man beispielsweise - ausgehend von reinem cis-2,6-Dimethyl-morpholin der Formel III - zu den sterisch einheitlichen, reinen cis-Verbindungen der Endprodukte I gelangt.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I eignen sich als Wirkstoffe in bekannten Pflanzenschutzmitteln.

BASF Aktiengesellschaft

O.Z. 0050/033283

Verfahren zur Herstellung von stereoisomeren N-Aralkyl-
2,6-dimethylmorpholinen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von stereoisomeren N-Aralkyl-2,6-dimethylmorpho-
5 linen durch Umsetzung von Aralkanalen mit stereoisomeren
2,6-Dimethyl-morpholinen.

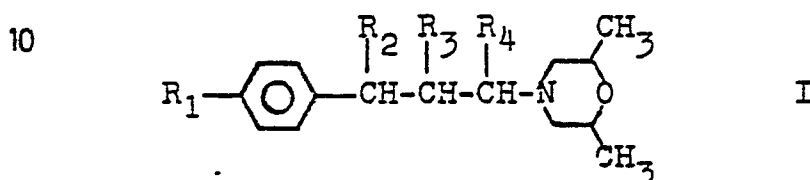
Es ist bekannt, daß tertiäre Amine durch Umsetzung von
sekundären Aminen mit Carbonylverbindungen in Gegenwart
10 von Wasserstoff und einem Hydrierkatalysator erhalten
werden können (Houben-Weyl "Methoden der organischen
Chemie", 4/2, S. 328). In der DE-OS 2 118 283 wird die
Herstellung von tertiären aliphatischen oder cycloali-
phatischen Aminen beschrieben, die durch Umsetzung von
15 aliphatischen oder cycloaliphatischen Carbonylverbindungen
mit sekundären aliphatischen oder cycloaliphatischen
Aminen in Gegenwart von Wasserstoff und einem Palladium-
Silber-Katalysator erhalten werden können. Der Vorteil
dieses Katalysators besteht darin, daß man mit ihm die
20 reduktive Alkylierung von sekundären aliphatischen oder
cycloaliphatischen Aminen in hoher Ausbeute und weitgehend
frei von Nebenprodukten durchführen kann. Die bei reduktiven
Alkylierungen von Aminen häufig zu beobachtende
Nebenreaktion, die Hydrierung der Carbonylverbindungen
25 unter Bildung der entsprechenden Alkohole, wird mit diesem
Katalysator vermieden. Weiterhin ist es aus der deutschen

L SWS/Go

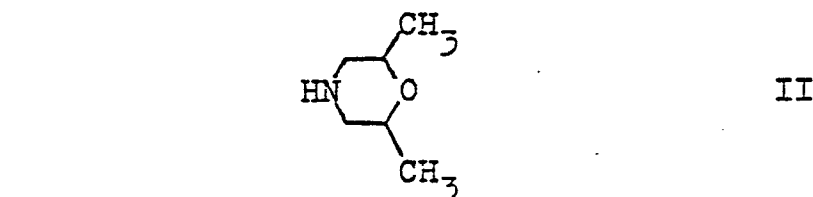
SwS

Patentschrift 1 179 947 bekannt, daß die Synthese N-alkylierter aromatischer Amine durch reduktive Alkylierung aromatischer Amine an einem Palladium-Silber-Katalysator unter Schonung des aromatischen Systems abläuft.

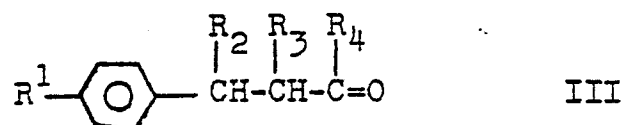
Es wurde nun gefunden, daß man stereoisomere N-Aralkyl-2,6-dimethylmorpholine der Formel I



in der R_1 ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen Rest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom oder einen aliphatischen Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten oder definierten Mischungen dieser Verbindungen durch Umsetzung von stereoisomeren 2,6-Dimethylmorpholinen der Formel II



25 mit Verbindungen der Formel III



30 in der R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, in einfacher Weise erhält, wenn man die Umsetzung in Gegenwart von Wasserstoff und einem Hydrierkatalysator durchführt, der Palladium im Gemisch mit Silber auf einem inerten Träger enthält. Die Umsetzung führt man vorteilhaft bei Temperaturen zwischen 100 und 190°C und Drucken

35

Zwischen 5 und 300 bar durch.

Der Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß an dem verwendeten Hydrierkatalysator unter
5 den angegebenen Bedingungen keine Isomerisierungen stattfinden, so daß man beispielsweise - ausgehend von reinem cis-2,6-Dimethylmorpholin der Formel II durch Umsetzung mit Carbonylverbindungen der Formel III - zu den sterisch einheitlichen, reinen cis-Verbindungen der Endprodukte I
10 gelangt.

Bekannt ist, daß Isomerisierungen an Hydrierkatalysatoren durchgeführt werden können und daß bei Verwendung von
hydrierend wirkenden Katalysatoren für reduktive Alkylierungen von Aminen oder für Hydrierungen stets mit Iso-
15 merisierungen als Nebenreaktionen zu rechnen ist (Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", 4/2, S. 276 - 283).

20 Die Aminkomponente kann nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in stöchiometrischer Menge oder in einem bis zu 10fach molaren Überschuß angewendet werden.

Als Ausgangsstoffe entsprechend Formel III kommen beispielsweise die folgenden Carbonylverbindungen in Frage:
25

3-Phenyl-3-methyl-propanal, 3-Phenyl-2-methyl-propanal,
4-Phenyl-butan-2-on, 3-[4'-Methylphenyl]-2-methylpropanal,
3-[4'-Isopropylphenyl]-2-methyl-propanal, 3-[4'-Tertiär-
30 butylphenyl]-2-methyl-propanal, 3-Phenyl-2-äthyl-propanal,
3-Phenyl-2-isopropyl-propanal, 3-[4'-Isopropylphenyl]-3-methyl-propanal, 3-[4'-Tertiärbutylphenyl]-3-methyl-propanal, 3-[4'-Tertiärbutylphenyl]-butan-4-on, 3-[4'-Methoxyphenyl]-2-methyl-propanal, 3-[4'-Isopropoxyphenyl]-
35 2-methyl-propanal.

Die Herstellung der Ausgangsstoffe III erfolgt aus den entsprechenden substituierten Benzaldehyden und aliphatischen Aldehyden bzw. Ketonen durch Aldolkondensation und anschließende partielle Hydrierung der entstandenen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung (US-PS 2 976 321). Ein Teil der Verbindungen läßt sich auch durch Hydroformylierung von substituierten Styrolen herstellen.

Die Umsetzung wird vorteilhaft bei Temperaturen zwischen 100 und 190°C und einem Wasserstoffdruck zwischen 5 und 300 bar durchgeführt. Es kann ohne Lösungsmittel oder in Anwesenheit von Lösungsmitteln, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, gearbeitet werden.

Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Frage: Cyclohexan, Hexan, Heptan, Toluol, o-, m- und p-Xylol, Äthylbenzol, Di-n-butyläther, Cyclohexylmethyläther, Anisol, Methanol, Äthanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan. Die Umsetzung ist sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchführbar. Die Herstellung des verwendeten Katalysators aus Silber und Palladium auf einem inerten Träger ist aus der DE-PS 1 179 947 und der DE-OS 2 118 283 bekannt. Die katalytisch wirksamen Metalle werden zweckmäßig in einem solchen Verhältnis verwendet, daß, bezogen auf Silber, 1 bis 30, insbesondere 3 bis 15 Gewichtsprozent Palladium vorhanden sind. Manchmal läßt sich der Katalysator noch durch einen Zusatz von bis zu 50, insbesondere bis zu 25 Gewichtsprozent, bezogen auf Silber, an Mangan oder Vanadiumoxyd in seiner Wirksamkeit verbessern. Als Träger können beispielsweise Kieselsäure oder hochoberhitztes und wieder abgekühltes Aluminiumoxyd verwendet werden. Das Gewichtsverhältnis Trägerstoff zu Metall beträgt beispielsweise 93 zu 7 Gewichtsteile. Man verwendet den Katalysator beispielsweise in Strängen von 5 mm Durchmesser und 10 mm Länge.

Die nach dem Verfahren der Erfindung hergestellten Verbindungen finden als Wirkstoffe in bekannten Pflanzenschutzmitteln Verwendung (DE-OS 2 656 747).

- 5 Die in den folgenden Beispielen genannten Teile bedeuten Gewichtsteile; Raumteile verhalten sich zu ihnen wie Liter zu Kilogramm.

Beispiel 1

- 10 In ein zylindrisches Reaktionsrohr mit einem Volumen von 500 Raumteilen wird ein Katalysator mit der Zusammensetzung von 0,36 Gew.-% Pd, 4,8 Gew.-% Ag und 1,05 Gew.-% Mn auf SiO_2 als Träger eingefüllt und auf 150°C erhitzt. Über dieses Katalysatorbett werden stündlich 120 Teile
- 15 einer Mischung geführt, die aus 204 Teilen 3-[p-Tertiärbutylphenyl]-2-methyl-propanal und 115 Teilen cis-2,6-Dimethylmorpholin besteht. Gleichzeitig werden 10 000 Raumteile Wasserstoff bei einem Druck von 200 bar durch das Reaktionsrohr im Gleichstrom hindurchgeleitet. Das
- 20 aus dem Reaktionsrohr herausfließende Reaktionsprodukt wird unter Druck abgekühlt und dann entspannt. Es fallen hierbei stündlich ca. 120 Teile Rohprodukt an, die destillativ gereinigt werden. Die Destillation von 120 Teilen Rohprodukt führt zu 107 Teilen N-[3'-Tertiär-
- 25 butylphenyl)-2'-methyl-propyl]-cis-2,6-dimethylmorpholin, $K_{p18} = 206^\circ\text{C}$. Das entspricht einer Ausbeute von 94 % der Theorie.

Beispiel 2

- 30 In der gleichen Apparatur und unter den gleichen Bedingungen im gleichen Mengenverhältnis - wie in Beispiel 1 beschrieben - wird 3-[p-Tertiärbutylphenyl]-2-methylpropanal mit einem Gemisch aus 75 Gew.-% cis-2,6-Dimethylmorpholin und 25 Gew.-% trans-2,6-Dimethylmorpholin umge-
- 35 setzt. Hierbei wird als Endprodukt ein Gemisch aus

75 Gew.-% N-[3'-(p-Tertiärbutyl-phenyl)-2'-methyl-propyl]-cis-2,6-dimethylmorpholin und
25 Gew.-% N-[3'-(p-Tertiärbutylphenyl)-2'-methyl-propyl]-
5 trans-2,6-dimethylmorpholin, $Kp_{18} = 206 - 210^{\circ}\text{C}$, erhalten.
Die Ausbeute beträgt 94 % d. Th.

Beispiel 3

Ein Schüttelautoklav mit einem Volumen von 250 Raumteilen
10 wird mit 50 Teilen 3-(p-Isopropylphenyl)-3-methyl-
propanal, 100 Teilen trans-2,6-Dimethylmorpholin und 10
Teilen des in Beispiel 1 genannten Katalysators gefüllt.
Anschließend wird der Autoklav auf 140°C erhitzt und
Wasserstoff bis zum Erreichen eines Druckes von 200 bar
15 aufgepreßt. Sobald die Wasserstoffaufnahme beendet und
ein konstanter Druck erreicht ist, wird abgekühlt.

Danach wird der Katalysator vom Reaktionsprodukt durch
Filtration abgetrennt und das Filtrat destillativ ge-
20 reinigt. Man erhält 69 Teile N-[3'-(p-Isopropylphenyl)-
3'-methyl-propyl]-trans-2,6-dimethylmorpholin, $Kp_{0,01} =$
= 132°C . Die Ausbeute beträgt 91 % d. Th.

Beispiel 4

25 Der unter Beispiel 3 angegebene Schüttelautoklav wird mit
50 Raumteilen 3-Phenyl-3-methyl-propanal, 100 Teilen cis-
2,6-Dimethylmorpholin und 10 Teilen des in Beispiel 1 ge-
nannten Katalysators gefüllt. Anschließend wird der Auto-
klav auf 160°C erhitzt und Wasserstoff bis zum Erreichen
30 eines Druckes von 200 bar aufgepreßt. Sobald die Wasser-
stoffaufnahme beendet und ein konstanter Druck erreicht
ist, wird abgekühlt. Danach wird der Katalysator vom
Reaktionsprodukt durch Filtration abgetrennt und das
Filtrat destillativ gereinigt. Man erhält 77,5 Teile
35

N-(3'-Phenyl-3'-methyl-propyl)-cis-2,6-dimethylmorpholin,
Kp_{0,1} = 103°C. Die Ausbeute beträgt 93 % d. Th.

5 Beispiel 5

Man verfährt analog Beispiel 4, verwendet aber als Ausgangsstoffe 3-(p-Methoxyphenyl)-2-methyl-propanal und cis-2,6-Dimethylmorpholin. Die destillative Aufarbeitung des Reaktionsproduktes liefert hier N-[3'-(p-Methoxyphenyl)-2'-methyl-propyl]-cis-2,6-dimethylmorpholin,
10 Kp_{0,1} = 128°C. Die Ausbeute beträgt 93 % d. Th.

Beispiel 6

Man verfährt analog Beispiel 4, verwendet aber als Ausgangsstoffe 4-(p-Tertiärbutylphenyl)-butan-2-on als
15 Carbonylkomponente und als Aminkomponente ein Gemisch aus 75 Gew.% cis- und 25 Gew.% trans-2,6-Dimethylmorpholin. Die destillative Aufarbeitung führt zu einem Gemisch aus 75 Gew.% N-[4'-(p-Tertiärbutylphenyl)-but-2'-yl]-cis-
20 2,6-dimethylmorpholin und 25 Gew.% N-[4'-(p-Tertiärbutylphenyl)-but-2'-yl]-trans-2,6-dimethylmorpholin, Kp_{0,01} = 143°C. Die Ausbeute beträgt 86 % d. Th.

Beispiel 7

25 Man verfährt analog Beispiel 4, verwendet aber einen Katalysator mit der Zusammensetzung von 0,3 Gew.% Pd und 4,5 % Ag auf SiO₂, als Carbonylkomponente 3-[p-Tertiärbutylphenyl]-2-methyl-propanal und als Aminkomponente cis-2,6-Dimethylmorpholin.

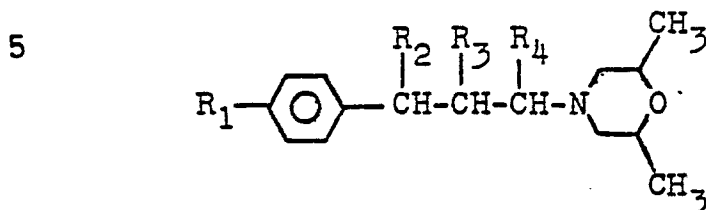
30

Die destillative Aufarbeitung des Reaktionsproduktes führt zu N-[3'-(p-Tertiärbutylphenyl)-2'-methyl-propyl]-cis-2,6-dimethylmorpholin, mit einer Ausbeute von 92 % d. Th.

35

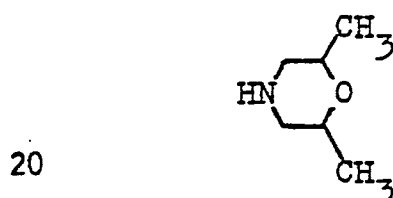
Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von stereoisomeren N-Aralkyl-2,6-dimethylmorpholinen der Formel

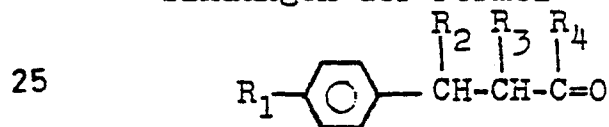


10 wobei R_1 ein Wasserstoffatom, einen aliphatischen Rest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R_2 , R_3 und R_4 einen Wasserstoffatom oder einen aliphatischen Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten oder definierten Mischun-

15 gen dieser Verbindungen durch Umsetzung von stereoisomeren 2,6-Dimorpholinen der Formel



oder definierten Mischungen dieser Verbindungen mit Verbindungen der Formel



30 wobei R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von Wasserstoff und einem Hydrierkatalysator durchführt, der Palladium im Gemisch mit Silber auf einem inerten Träger enthält.

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 79102377.3

0007093

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D	<u>DE - A - 2 700 680</u> (BASF) + Seite 1 + --	1	C 07 D 265/30/ A 01 N 43/84
A	<u>DE - A - 2 656 747</u> (BASF) + Seiten 1 und 2 + --	1	
D	<u>DE - A - 2 118 283</u> (BASF) + Gesamt + --	1	
D	<u>DE - C - 1 179 947</u> (BASF) + Gesamt + --	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
D	HOUBEN-WEYL "Methoden der organ- ischen Chemie" Band 4, Teil 2, + Seiten 276 - 283 + ----	1	C 07 D 265/30
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 29-08-1979	Prüfer BRUS